

Boletín del
Colegio Mexicano de Urología

Volumen
Volume **19**

Número
Number **1**

Enero-Diciembre
January-December **2004**

Artículo:

Andropausia. Mitos y realidades

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Colegio Mexicano de Urología, A.C.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Artículo de revisión

Vol. XIX, Núm. 1 • Enero-Diciembre 2004
pp 36-40



Andropausia. Mitos y realidades

Jorge Jaspersen Gastélum*

* Coordinador del Capítulo de Andrología, Sexualidad Humana y Disfunción Eréctil de la Sociedad Mexicana de Urología. Coordinador de la Clínica de Disfunciones Sexuales del Hospital General de México

Dirección para correspondencia:
Dr. Jorge Jaspersen Gastélum
jaspense@prodigy.net.mx
Tel/fax: (55)5574 1222

Los avances tecnológicos y en el conocimiento médico han generado un incremento global en la esperanza de vida. En México ésta se calcula actualmente en poco más de 74 años y con ello adquieren especial importancia algunos procesos que anteriormente se consideraban poco frecuentes o simplemente no eran del conocimiento médico y mucho menos del público en general. Sin embargo, ante el comportamiento del crecimiento demográfico y las proyecciones de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) para el año 2025, en donde se espera que la cantidad de personas mayores de 65 años se triplique, mientras que la de jóvenes se reduzca en un 30%,¹⁻³ adquiere especial importancia la calidad de vida. El tiempo que vivamos es tan importante como la forma en que lo hacemos y **es necesario mejorar la calidad de vida para disminuir el impacto, tanto en la estructura sanitaria, como en la productiva.** Es indispensable construir ahora la infraestructura humana, material y de conocimientos para dar atención al proceso de envejecimiento y poder así, prevenir, retardar o dar tratamiento a las condiciones y patologías asociadas al incremento de la edad.

Un ejemplo destacado es la deficiencia de andrógenos en los varones de edad avanzada (**ADAM**, del inglés: *Androgen Deficiency in the Aging Male*), mejor conocida como andropausia.⁴

Se calcula que un varón tiene al inicio de su vida unos 700 millones de células de Leydig y que pierde anualmente 6 millones de ellas a partir de los 20 años,⁵ la disminución del volumen y el peso de los testículos es ligera, irregular y difícil de detectar a la exploración física, por lo que suele pasar inadvertida. A pesar de ello, la pérdida celular acarrea un declive progresivo de la producción de testos-

terona, que se manifiesta clínicamente por lo general en algún momento después de los 50 años.^{6,7}

¿Cuándo se debe estudiar?

A diferencia de lo que sucede en las mujeres, el cuadro clínico tiene gran variabilidad individual, tanto en su velocidad de instalación, como de su profundidad y no es un hecho universal que afecte a todos los varones. Tampoco existen factores que permitan predecir quién será afectado y quién no lo será.

Las manifestaciones clínicas se pueden agrupar en:

- A) **Trastornos generales**, en los que se aprecia: Disminución del vello corporal, trastornos en el aspecto y resistencia en la piel. Decremento en la masa muscular magra que ocasiona disminución de la fuerza, incremento en la grasa visceral, disminución de la densidad mineral ósea que genera mayor riesgo de fracturas patológicas. Fenómenos vasomotores que incluyen: bochornos, sudoración nocturna, insomnio y palpitaciones.
- B) **Trastornos en la esfera mental**, en la que se observa dificultad para la concentración, disminución de la actividad intelectual, irritabilidad, depresión, fatiga y disminución de la habilidad de orientación en el espacio.
- C) **Trastornos en la esfera sexual**, que se manifiestan por deseo sexual disminuido, menor cantidad de erecciones nocturnas (con inadecuada oxigenación del tejido intracavernoso), disminución de las fantasías sexuales y deterioro en la calidad de la erección.

No cabe duda que estas manifestaciones afectan no sólo la calidad de vida en lo general, sino que su reper-

cusión en la capacidad productiva, de interrelación social y familiar, así como el impacto en la autoimagen y autoestima son contundentes. Por otro lado existen condiciones que generan riesgo, incluso para la vida como es la osteoporosis y la posibilidad de fracturas.

La historia clínica puede aportarnos esta información tan importante. Podemos usar algunos de los cuestionarios que se han diseñado para explorar ciertos campos relacionados con las manifestaciones clínicas de ADAM (*Cuadro I*), los que a pesar de contar con una buena sensibilidad, debemos considerar que tienen una especificidad limitada. Sin embargo, ante la sospecha clínica está justificado el estudio hormonal.

¿Cómo se debe estudiar?

La manera más sencilla y barata de detectar una alteración de la testosterona sérica sería tomar una muestra de sangre por la mañana y determinar la testosterona total. La muestra por la mañana es recomendable, aunque en el varón que envejece desaparece gran parte de esa variación diurna. Por otra parte los resultados de una testosterona total pueden ser confusos si el paciente es obeso o anciano, porque en esos dos casos hay aumento simultáneo de la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG, del inglés *Sex Hormona-Binding Globulin*) y pueden reportar una hormona aparentemente normal, a pesar de que en realidad la testosterona no unida a la SHBG y que tiene la posibilidad de pasar a los tejidos, está baja.

Para evaluar la capacidad androgénica es mejor medir la testosterona libre, pero ocurre que las técnicas de radioinmunoanálisis son francamente inexactas y sólo unos cuantos laboratorios pueden realizar la técnica de diálisis en equilibrio.

La determinación de testosterona biodisponible refleja la forma más directa y la forma en que se encuentra en los órganos Diana y es la prueba más importante y fidedigna, sin embargo es cara y no está disponible en todas partes.

Se propone el siguiente flujograma (*Figura 1*).

Cuadro I. Cuestionario para escrutinio de ADAM, adaptado de: Morley, JE de la Universidad de Saint Louise Missouri.*

1. ¿Tiene disminución del apetito sexual?
2. ¿Tiene pérdida de energía o vigor físico?
3. ¿Ha tenido disminución de su fuerza o resistencia?
4. ¿Ha tenido disminución de su estatura?
5. ¿Ha notado disminución en el "Disfrutar de la vida"?
6. ¿Se siente enojado o malhumorado con regularidad?
7. ¿Sus erecciones son menos rígidas que antes?
8. ¿Ha notado disminución en su habilidad de jugar deportes?
9. ¿Tiene sueño incontrolable después de comer o cenar?
10. ¿Ha tenido deterioro en el desempeño de su trabajo?

* El diagnóstico es positivo al responder *Sí* a 3 o más preguntas, o bien respondiendo *Sí* a las preguntas 1 ó 7.

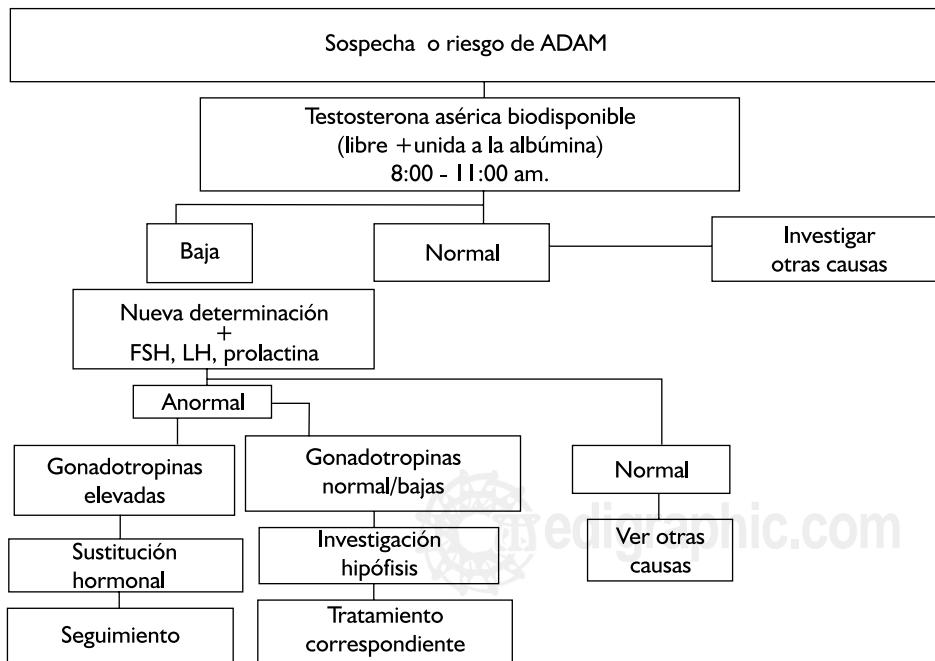


Figura 1. Flujograma del estudio de pacientes con sospecha o riesgo de ADAM.

¿A quién se debe tratar?

En condiciones ideales, el tratamiento con andrógenos exógenos está indicado en los pacientes cuyas manifestaciones clínicas están generando conflicto y tienen el apoyo de un diagnóstico bioquímico, cuando éstos son anormalmente límitrofes los síntomas del paciente son los factores que han de servir para tomar decisiones.

Las manifestaciones urológicas que más a menudo pueden estar causadas por el ADAM son: disfunción eréctil y disminución de la libido, pero no deben omitirse otros síntomas relacionados. Aunque existe un componente relativamente bajo de casos de disfunción eréctil que obedecen a un componente hormonal (3-35%)⁷ y aunque el impulso y deseo sexual sean normales, si el varón presenta laboratorialmente una disminución de andrógenos y no tiene contraindicación para tratarse con testosterona, puede estar indicada la terapia de reemplazo hormonal. Por otra parte se ha documentado que la testosterona favorece la síntesis de óxido nítrico y tiene un papel en la calidad de las erecciones.

El tratamiento con testosterona debe durar 6 meses como mínimo. Esto suele ser necesario para distinguir los verdaderos efectos benéficos del tratamiento de los efectos placebo. El mantenimiento posterior del tratamiento va a depender de los resultados obtenidos. Aunque la mejoría de ciertos procesos como la osteoporosis o la sarcopenia, no suelen ser la principal razón para que el urólogo empiece a usar los andrógenos externos, la mejoría de esos trastornos puede ser una ventaja más para el paciente, aun cuando los efectos benéficos sobre ellos requieran un tratamiento prolongado (de años incluso), antes de que pueda comprobarse una mejoría objetiva en la clínica.⁸

RIESGOS DEL TRATAMIENTO

Los andrógenos participan en la hiperplasia prostática y en el carcinoma de próstata, aunque no está claro su papel como iniciadores de ninguno de estos procesos.

En ningún estudio clínico de terapia de reemplazo hormonal con testosterona controlado con placebo se ha descrito una incidencia más elevada de cáncer de próstata en los varones tratados. Sin embargo, está bien demostrado que tanto el cáncer de próstata, como el mamario (que aunque es poco frecuente en el varón, también existe), son el prototipo de cáncer hormonodependientes, por lo que su existencia previa al tratamiento con testosterona son una contraindicación absoluta.

Una preocupación constante de los urólogos es saber qué sucede con el cáncer oculto de próstata, cuya frecuencia no es nada despreciable (mayor al 10%), en mi opinión, si tenemos un paciente de estas características y existiera un desarrollo más rápido de cáncer, el seguimiento adecuado nos permitiría realizar el diag-

nóstico en forma oportuna y brindar el tratamiento correspondiente, por lo que esta situación bien pudiera ser considerada como una "ventana de oportunidad", más que un problema. Esto justifica el papel que debe asumir el urólogo para ser quien coordine el equipo para el estudio y seguimiento del paciente con ADAM, y que no puede ser efectuado por otros especialistas.

Se han realizado más de 30 estudios en los que se administró testosterona exógena a varones comprendidos entre 40 y 89 años y en los que se midió el antígeno prostático específico (APE) sérico. En el 69% de estos estudios no se describió ningún cambio en el APE y en el otro 31% hubo una pequeña variación sin valor estadístico. En los estudios que duraron un año como mínimo, la velocidad de cambio del APE fue por término medio de 0.39 ng/mL/año.

En lo que se refiere a la terapia con testosterona y la hiperplasia prostática benigna, hay al menos 12 estudios que han evaluado a los varones de edad avanzada para determinar el tamaño de la próstata, los síntomas de las vías urinarias bajas, el flujo urinario y el volumen de orina residual. En ninguno de estos estudios se demuestran cambios a estos parámetros, a pesar del tratamiento con testosterona por 3 años. Sin embargo, ante la falta de estudios más largos se considera que la HPB con síntomas importantes es una contraindicación relativa, aunque no absoluta, para el tratamiento con testosterona.⁸⁻¹⁰

Los datos que apoyan la posibilidad de aumento de eventos cardiovasculares están basados en la mayor incidencia de esas enfermedades en varones respecto de las mujeres de la misma edad, en la reducción de los niveles de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en los varones durante la pubertad y el aumento de colesterol-HDL que se observa cuando un varón joven o viejo tiene una disminución de andrógenos. También a la aparición de un perfil más aterogénico en plasma, de los varones adultos que se están tratando con andrógenos insensibles a la acción de la aromatasa.

Los datos que apoyan unas consecuencias posiblemente benéficas proceden de los estudios epidemiológicos que han descrito una correlación positiva entre los niveles de testosterona libre y los de colesterol-HDL en los varones adultos. También estos estudios han mostrado una correlación entre los niveles de testosterona en plasma y la aparición de crisis subsiguientes (episodios cardiovasculares), el hallazgo de una correlación negativa entre los niveles de testosterona y los del inhibidor del plasminógeno. Y en los estudios en adultos tratados con goteo de testosterona a corto plazo en donde se ha demostrado una acción vasodilatadora directa y los estudios que han comprobado que la testosterona prolonga el tiempo que un paciente con enfermedad vascular demostrada puede estar realizando ejercicio antes de que aparezcan signos de isquemia cardíaca. En general hay más estudios que defienden

el efecto benéfico indirecto que un efecto nocivo de la testosterona sobre las enfermedades cardiovasculares.^{8,11}

No se conocen las razones por las que los ancianos parecen tener una respuesta eritropoyética más intensa a la administración de testosterona que los jóvenes, pero en algunos casos está favorecida por la apnea del sueño o de una gran masa corporal. La administración de testosterona que logra niveles fisiológicos, produce menor incidencia de policitemia y cuando ésta se presenta, con discontinuar el tratamiento se logra revertir el efecto adverso. Otros posibles efectos pueden ser ginecomastia y retención de líquidos, más frecuentes en niveles suprafisiológicos de testosterona y que remiten al suspender el tratamiento.

POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS

Medicamentos orales:

- a) **Fluoxymesterolona** (halostestin)*
- b) **Methyltestosterona** (metandren)*
- c) **Mesterolona** (proviron, vistinon): Puede producir toxicidad hepática.
- d) **Undecanoato de testosterona (andriol)**: Dosis diaria entre 120 mg a 200 mg, repartida en 3 tomas acompañada con los alimentos. Es necesario individualizar la dosis de acuerdo al grado de deficiencia androgénica, superficie corporal, obesidad, así como de la respuesta clínica y laboratorial. Es la única preparación oral sin toxicidad hepática, gracias a la conducción linfática, que evita el primer paso metabólico por el hígado. Existen una gran cantidad de estudios clínicos que muestran su eficacia, seguridad y tolerabilidad en el tratamiento de ADAM, manteniendo niveles constantes y dentro de un rango fisiológico, lo que disminuye los eventos adversos en forma muy importante, existiendo ocasionalmente trastornos gastrointestinales, generalmente leves.

Inyectables

Generan niveles suprafisiológicos al inicio de la administración y bajos niveles de testosterona en el período previo a la siguiente dosis (efecto en montaña rusa), por lo que sus eventos adversos pueden incrementarse (variaciones del humor, libido, deseo sexual, etc).

- a) **Cipionato de testosterona** (Depo testosterona cipionato): Dosis de 200 a 400 mg intramuscular cada 3 a 4 semanas.
- b) **Enantato de testosterona** (testoviron, delatestryl, destosterone depot): Dosis de 200 a 400 mg intramuscular cada 2 a 4 semanas.

* Preparados alkilados que producen efectos erráticos en los niveles séricos de testosterona, pero sobre todo es importante destacar que generan toxicidad hepática y cambios significativos en el perfil de lípidos.

c) **Ésteres mezclados de testosterona**: (sostenon 250): Dosis 250 mg intramuscular cada tres semanas.

- d) **Testosterona acuosa no modificada, propionato de testosterona**: Fármacos de corta vida media que los hace inadecuados para la terapia de reemplazo hormonal.
- e) **Undecanoato de testosterona**. No disponible en México. Requiere administración IM cada tres o cuatro meses.

Implantes de testosterona subcutáneos: No disponibles en México.

Dosis de 1,200 mg cada 6 meses. Uso de trócar. No se puede retirar fácilmente en caso de eventos adversos.

Parches transdérmicos. No disponibles en México.

Utilizan testosterona elemental. Reproduce las variaciones fisiológicas diurnas.

- a) **Escrotales**: (testoderm). Dosis de un parche/día. Puede producir irritación dérmica. Difícil de mantener adherido al escroto (sudor, frote etc). Elevación de anormal de DHT debido a concentraciones altas de 5-alfa-reductasa que existen en la piel del escroto.
- b) **No escrotales**: (testoderm TTS, androderm). Pueden generar irritación dérmica y uso de varios parches al día (de acuerdo al caso), lo que puede incrementar el costo.

Gel: hidroalcohólico de testosterona (androgel). No disponible en México.

Dosis de 10 a 15 g/día. Resultados prometedores hasta el momento, pero se requieren estudios a largo plazo.^{8,12}

SEGUIMIENTO

- a) **Durante el primer año: Control cada 3 meses.**

- Tacto rectal
- Antígeno prostático específico
- Respuesta terapéutica:
 - Clínica
 - Bioquímica (Laboratorio)

- b) **Cada año:**

- Revisión clínica
- Laboratorio:
 - Biometría hemática
 - Pruebas funcionales hepáticas
 - Perfil de lípidos
 - Calcio sérico
 - Densitometría ósea
 - Evaluación del aspecto psicológico y mental

CONSEJOS PRÁCTICOS

Las recomendaciones que siguen están basadas en las formuladas por la *International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM)*.

- El diagnóstico de andropausia basado en la historia clínica y la exploración física no es suficiente, salvo en los casos más graves. Se aconseja siempre apoyar el diagnóstico en parámetros bioquímicos. Es prudente confirmar cualquier resultado anormal.
- El tratamiento con andrógenos exógenos debe estar apoyado en una indicación clara (el juicio clínico y las pruebas bioquímicas).
- Los niveles limítrofes de la testosterona sérica pueden tener poca importancia en comparación con el deseo y la actividad sexual. Sin embargo, suele estar justificado un ensayo terapéutico.
- En un varón que tiene simultáneamente hipogonadismo y disfunción eréctil, está indicado un tratamiento de reemplazo hormonal con andrógenos durante 3 a 6 meses. Si no hay mejoría y no existen otras secuelas de la hipotestosteronemia, debe plantearse la suspensión del tratamiento.
- En los varones de más de 40 años, es indispensable realizar un tacto rectal y determinar valores del antígeno prostático específico antes de iniciar el tratamiento. El cáncer de próstata y el de mama son contraindicaciones absolutas para la TRH con andrógenos.
- Los síntomas de obstrucción urinaria son una contraindicación relativa, pero no absoluta para iniciar una TRH con andrógenos.
- Los preparados de testosterona, sus dosis y la vía de administración dependen de las necesidades de cada paciente y de sus circunstancias.
- Durante el primer año es necesario vigilar el estado de los pacientes cada 3 meses para evaluar la respuesta (clínica y bioquímica) al tratamiento, determinando la cifra de hemoglobina, realizando tacto rec-

tal y midiendo el valor del antígeno prostático específico. Posterior a ello, los pacientes que siguen estable pueden ser evaluados una vez cada año.

BIBLIOGRAFÍA

1. United Nations Department for Economical and Social Information and Policy Analysis. *Population division: world population prospects. The 1994 revision, document 145*. New York: United Nations; 1995.
2. Wick G, Jansen-Dürr P, Berger P et al. Diseases of aging. *Vaccine* 2000; 18: 1567-83.
3. Gooren LJJG. The age-related decline of androgen levels in men: clinically significant? *Br J Urol* 1996; 78: 763-6.
4. Morley JE. Andropause, testosterone treatment and quality of life in aging men. *Cleveland Clin J Med* 2000; 67: 880-2.
5. Neaves WB, Johnson L, Porter JC et al. Leydig cell numbers, daily sperm production, and serum gonatropin levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 55: 756-63.
6. Morley JE, Charlton E, Patrick et al. Validation of screening questionnaire for androgen deficiency in aging men. *Metabolism* 2000; 49: 1239-42.
7. Morley JE, Kaiser FA, Perry HM et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1997; 46: 410-3.
8. Morales A, Tenover JL. El anciano con déficit de andrógenos. *Clin Urol North* 2002; (4): 985-992.
9. Behre HM. Testosterone therapy- effects on prostate and bone. *The Aging Male* 2000; 3: 196-202.
10. Nieschlag E, Lammers U, Freischen CW et al. Reproductive functions in young fathers and grandfathers. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 676-81.
11. Heinemann LAJ, Saad F, Thiele K et al. The aging male's symptom rating scale, cultural and linguistic validation into English. *The Aging Male* 2001; 4: 14-22.
12. Tenover JL. Experience with testosterone replacement in the elderly. *Mayo Clinic Proc* 2000; 75(Suppl): s77-s82.